

# 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者 脑灰质 VBM-MRI 的研究

拉周措毛<sup>1</sup>,冯喜英<sup>1</sup>,秦棕园<sup>2</sup>

(青海大学附属医院呼吸科<sup>1</sup>,影像中心<sup>2</sup>,青海 西宁 810000)

**摘要:**目的 应用基于体素的形态学测量(VBM)技术初步探讨阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)对大脑微观结构的影响。方法 选择 2018 年 1 月~2019 年 12 月我院确诊的 55 例 OSAHS 患者(OSAHS 组)和同期来院的 35 例健康体检者(对照组)作为研究对象,应用 PHILIPS 3.0 T 磁共振脑 MRI-VBM 技术测量两组脑结构灰质的变化情况,比较两组平均血氧饱和度(MSpO<sub>2</sub>)、最低氧饱和度(LSpO<sub>2</sub>)、AHI 指数及各脑区的灰质体积。结果 OSAHS 组 MSpO<sub>2</sub>、LSpO<sub>2</sub> 低于对照组,AHI 指数高于对照组,差异有统计意义( $P<0.05$ );OSAHS 组左侧舌回、左侧梭状回、右侧小脑脚 2 区、左侧小脑脚 2 区、右侧小脑脚 8 区脑灰质体积大于对照组,右侧海马旁回脑灰质体积小于对照组,差异均有统计意义( $P<0.05$ )。结论 OSAHS 患者间歇缺氧下可导致脑灰质有不同程度的变化,因此 OSAHS 可能对患者的脑结构有一定程度的影响。

**关键词:**OSAHS;磁共振成像;体素形态学分析;脑灰质

中图分类号:R766

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2020.11.021

文章编号:1006-1959(2020)11-0067-05

## VBM-MRI Study of Gray Matter in Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome

LAZHOU Cuo-mao<sup>1</sup>,FENG Xi-ying<sup>1</sup>,QIN Zong-yuan<sup>2</sup>

(Respiratory Department<sup>1</sup>,Imaging Center<sup>2</sup>,the Affiliated Hospital of Qinghai University,Xining810000,Qinghai,China)

**Abstract:**Objective To explore the effect of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) on the microstructure of the brain using voxel-based morphological measurement (VBM) technology. Methods 55 patients with OSAHS (OSAHS group) diagnosed in our hospital from January 2018 to December 2019 and 35 healthy medical examinees (control group) who came to the hospital during the same period were selected as the research objects. PHILIPS 3.0 T magnetic resonance brain MRI-VBM technology was used to measure the changes of gray matter in the two groups of brains, and the average blood oxygen saturation (MSpO<sub>2</sub>), minimum oxygen saturation (LSpO<sub>2</sub>), AHI index and gray matter volume of each brain area were compared. Results OSAHS group had lower MSpO<sub>2</sub> and LSpO<sub>2</sub> than control group, and AHI index was higher than control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); OSAHS group had left tongue gyrus, left fusiform gyrus, right cerebellar foot area 2, left cerebellum. The gray matter volume in foot area 2 and right cerebellar foot area 8 was greater than that in the control group, and the gray matter volume in the right hippocampal gyrus was smaller than that in the control group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Conclusion Intermittent hypoxia in OSAHS patients can cause changes in brain gray matter to varying degrees, therefore, OSAHS may have a certain degree of influence on the patient's brain structure.

**Key words:** OSAHS; Magnetic resonance imaging; Voxel morphological analysis; Gray matter

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea, OSAHS)是一种常见的睡眠呼吸障碍性疾病,OSAHS 患者夜间反复出现间歇性低氧及低氧后再氧合,远比持续性缺氧危害大,若长时间的间歇性低氧得不到就诊,易产生高碳酸血症、交感神经异常兴奋及血管持续的收缩,最终损害对缺氧、缺血极为敏感的大脑。MRI 等成像技术是研究人脑结构最为有效的实验手段之一,其中体素形态学分析(voxel-based morphometry, VBM)可以反映特定脑组织(灰质、白质、脑脊液等)的浓度或体积差异,是客观评价大脑局部组织差异的一种重要方法,具有较高的客观性和准确性。目前关于 OSAHS 引起脑结构改变研究较少,OSAHS 慢性间歇低氧下的

脑结构及功能改变与慢性持续性低氧脑损害是否有差异目前尚不清楚。由于特定脑组织的浓度或体积具有更直观的生理意义,因此本研究主要通过 VBM-MRI 技术评估 OSAHS 患者脑灰质结构及功能,现报告如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2018 年 1 月~2019 年 12 月青海大学附属医院呼吸内科经多导睡眠监测(PSG)确诊的 OSAHS 患者 55 例作为 OSAHS 组,均为男性,患者年龄 30~57 岁,平均年龄(47.00±7.10)岁。选择与 OSAHS 组年龄相匹配的 35 例门诊健康体检者作为对照组,均为男性,年龄 38~52 岁,平均年龄(45.20±7.20)岁。两组年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。研究前已通过书面形式告知受试者本研究内容,受试者签署知情同意书。所有受试者在检查前均了解此次检查的内容及意义,本研究已通过我院伦理委员会批准。

**1.2 纳入及排除标准** 纳入标准:①OSAHS 组符合中

基金项目:青海省科技厅应用基础研究项目(编号:2017-ZJ-741)

作者简介:拉周措毛(1974.11-),女,青海西宁人,硕士,副主任医师,主要从事睡眠呼吸暂停低通气综合征的诊治研究

通讯作者:冯喜英(1962.6-),女,青海西宁人,本科,主任医师,主要从事慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘的诊治研究

华医学会呼吸病学会 2015 年修订的 OSAHS 诊断标准<sup>[1]</sup>;②受试者为新近诊断,既往未接受过任何药物治疗及手术治疗或持续气道正压通气治疗;③所有的参与者均为汉族人;④通过病史与体格检查,无明显中枢神经系统疾病如脑出血、脑梗死、脑肿瘤等疾病,无精神性疾病。⑤无严重的心脑血管疾病(严重心肌梗塞、心律失常、脑卒中)及肺部疾病。排除标准:①非 OSAHS 的其他睡眠呼吸障碍等疾病;②精神或神经系统疾病;③常规 MRI 扫描发现的脑梗死、脑出血和脑肿瘤等结构性病变;④酗酒、服用精神类药物病史;⑤有 MRI 检查禁忌证或不能耐受 MRI 检查者。

**1.3 方法** 应用 Philips Achieva 3.0 T TX 多源发射 MR 成像系统,标准头颅 8 通道相控阵线圈进行检查,嘱受检者平卧于检床上,保持静息状态。先行 T<sub>1</sub>WI 和 T<sub>2</sub>WI 序列扫描,确定脑实质无异常者再行 VBM 扫描。应用超快速场回波序列获得 3D-T1 结构像,扫描参数:TR=7.5 ms,TE=3.7 ms,矩阵 256×256,层厚 2 mm,激发角度 7°,全脑扫描共获取 176 幅图像。两组组受检者均由同一名的影像科技师完成扫描。

**1.4 观察指标** 比较两组脑结构灰质的变化情况、平均血氧饱和度(MSpO<sub>2</sub>)、最低氧饱和度(LSpO<sub>2</sub>)、AHI

指数及各脑区的灰质体积。

**1.5 统计学方法** 首先应用 Dcm2AsisIimg 软件对原始的 DICOM 数据进行分类整理,然后采用统计参数图(statistical parametric mapping,SPM8)的嵌套软件 VBM8 toolbox 进行数据处理,最后在 MATLAB 平台上进行计算和图像处理。数据处理的具体步骤包括:①原始数据分类整理;②头动校正;③分割 3D-T1 结构像,获得灰质、白质及脑脊液图像,在图像模板上进行图像配准,然后空间标准化;④采用半高全宽为 8 mm 的三维高斯核进行图像空间平滑。计量数据以 M(P<sub>25</sub>,P<sub>75</sub>)表示,组间比较采用 Z 检验,P<0.05 表示差异有统计学意义。Alphasim 校正选取相邻体素大于 389 的组块视为有差异的脑区,将有差异的脑区叠加到 T<sub>1</sub> 结构像的模板上,观察脑灰质体积的变化。

## 2 结果

**2.1 两组 MSpO<sub>2</sub>、LSpO<sub>2</sub> 及 AHI 指数比较** OSAHS 组 MSpO<sub>2</sub>、LSpO<sub>2</sub> 低于对照组,AHI 指数高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),见表 1。

**2.2 两组脑灰质体积变化比较** OSAHS 组左侧舌回、左侧梭状回、右侧小脑脚 2 区、左侧小脑脚 2 区、右侧小脑脚 8 区脑灰质体积较对照组增加;右侧海马旁回脑灰质体积较对照组减少,见表 2、图 1。

表 1 两组 MSpO<sub>2</sub>、LSpO<sub>2</sub> 及 AHI 指数比较[M(P<sub>25</sub>,P<sub>75</sub>)]

组别	n	MSpO <sub>2</sub> (%)	LSpO <sub>2</sub> (%)	AHI(次/h)
对照组	35	94.0(92.0,95.0)	86.0(84.0,88.0)	2.2(1.8,2.8)
OSAHS 组	55	86.8(84.0,89.4)	73.5(64.5,78.4)	29.0(22.9,38.0)
Z		32.169	38.418	49.963
P		0.000	0.000	0.000

表 2 两组脑灰质体积变化比较

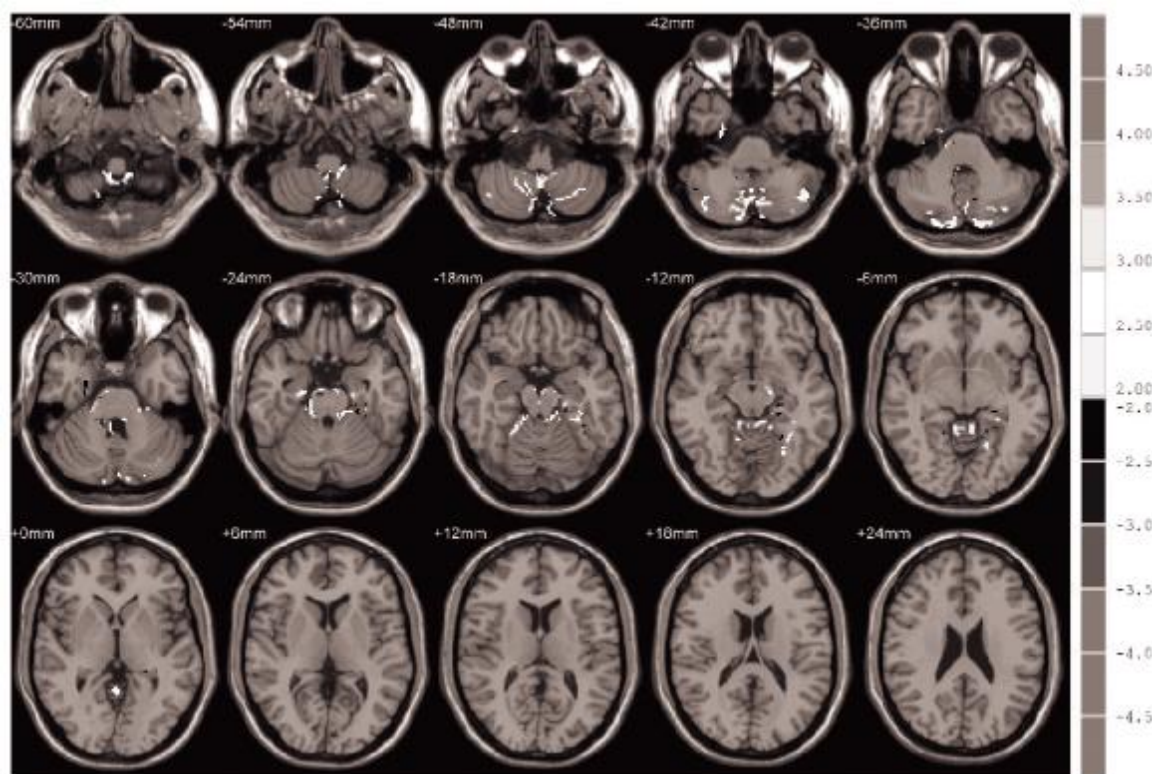
脑区	体素	MNI 坐标			T
		X	Y	Z	
Lingual_L (aal)	68	-20	-54	-10	5.5155
Cerebellum_Crus2_R (aal)	235	20	-90	-34	4.3614
Cerebellum_Crus2_L (aal)	178	-12	-90	-34	3.7325
Cerebellum_8_R (aal)	110	14	-52	-41	3.2764
Fusiform_L (aal)	104	-35	-37	-17	4.2470
ParaHippocampal_R (aal)	90	26	-15	-31	-4.6299

注:MNI 表示蒙特利尔神经研究所

## 3 讨论

OSAHS 是一种最常见的睡眠障碍性疾病,其特点是睡眠期间上呼吸道部分阻塞反复发作,导致睡眠障碍和慢性间歇性低氧血症<sup>[2]</sup>。其在成年男性中占 4%,女性占 2%<sup>[3]</sup>,而 60 岁以上人群的患病率高达 20%~40%<sup>[4]</sup>。流行病学及临床研究表明 OSAHS 可累及多器官的损害,是多种疾病的独立危险因素。

OSAHS 患者夜间反复出现间歇性低氧及低氧后再氧合,远比持续性缺氧危害大,若长时间的间歇性低氧得不到就诊,易产生高碳酸血症、交感神经异常兴奋及血管持续的收缩,最终损害对缺氧、缺血极为敏感的大脑,有可能对大脑灰质造成一定的损伤。OSAHS 不受其他危险因素的影响而显著增加脑卒中及死亡的风险,OSAHS 越严重,风险度越大<sup>[5]</sup>,还



注:白色代表 OSAHS 组较正常对照组灰质体积增加的脑区,包括左侧舌回、右侧小脑脚 2 区、左侧小脑脚 2 区、右侧小脑脚 8 区、左侧梭状回脑灰质体积增加。黑色代表 OSAHS 组较正常对照组灰质体积减少的脑区,包括右侧海马旁回(统计阈值为  $P < 0.05$ , cluster size  $> 389$ , AI-phasim 校正)

图 1 两组脑区统计参数图

会引起不同程度的认知功能的损害,如记忆力减退、注意力不集中等。目前对 OSAHS 的研究主要集中于临床表型上,对脑结构改变的研究十分有限。本研究应用 VBM-MRI 技术初步研究 OSAHS 对大脑微观结构的影响。本研究结果显示,OSAHS 组  $MSpO_2$ 、 $LSpO_2$  低于对照组,  $AHI$  指数高于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。OSAHS 组左侧舌回、左侧梭状回、右侧小脑脚 2 区、左侧小脑脚 2 区、右侧小脑脚 8 区脑灰质体积较对照组增加;右侧海马旁回脑灰质体积较对照组减少。分析原因:大脑的表面由大脑皮质所覆盖,在脑的表面形成脑沟和脑回,内部为白质、基底核及侧脑室。每侧的大脑半球借中央沟、大脑外侧裂和其延长线、顶枕沟枕前切迹的连线分为额叶、顶叶、颞叶和枕叶,此外大脑还包括位于大脑外侧裂深部的岛叶和位于半球内测面的由边缘叶、杏仁核、丘脑前核、下丘脑等构成的边缘系统。边缘系统位于位于颞叶的内侧面,海马、海马旁回是其中的重要结构,在功能分区上,海马旁回区域主要与认知功能相关,其内灰质萎缩可引起患者认知功能障碍,记忆障碍、行为异常、反应迟钝等精神障碍。部份患者出现痴呆等症状,海马区域萎缩是引起痴呆的常见部位。有学者发现,OSAHS 患者的

海马有萎缩表现<sup>[1]</sup>。在本研究中,海马旁回灰质体积减少,本次在 OSAHS 患者中观察到的结果与王小川等<sup>[12]</sup>对慢性阻塞性肺疾病的观察类似,该研究在慢性阻塞性肺疾病患者也观察到海马等灰质体积降低。海马旁回灰质体积减少可以解释 OSAHS 患者的一些临床症状,例如注意力不集中、精细操作能力下降,记忆力、判断力和反应能力下降等认知行为功能障碍。症状严重时不能胜任工作,可加重老年痴呆症状。而 OSAHS 出现认知功能异常或障碍的机制可能是患者夜间反复出现间歇性低氧、睡眠片段化及相关的病理生理<sup>[7,8]</sup>或是通过间歇性低氧而改变了认知功能相关的大脑结构,进而影响认知功能<sup>[9]</sup>。另外,OSAHS 患者长期间歇低氧引起继发性红细胞增多,血液粘稠度增高,改变脑组织的血流灌注,导致缺血、缺氧后的损伤,也可能是 OSAHS 患者大脑认知功能相关结构病变的机制之一<sup>[10]</sup>。

枕叶系大脑半球后部的小部分,其内侧面以距状裂分为楔回和舌回,围绕距状裂的皮质为视中枢,亦称纹状体,其接受外侧膝状体传来的视网膜视觉冲动。距状裂上方的视皮质接受上部视网膜传来的冲动,下方的视皮质接受下部视网膜传来的冲动。人两条视觉通路,其中之一的视觉通路称为腹侧通

路,开始于纹状皮质,结束于下颞叶,这条通路为人类在视觉相关的辨别和认知中起着至关重要的作用。梭状回位于颞叶底部,是大脑颞叶及枕叶间的脑皮质,最主要的作用是识别人脸,是这条通路上最为重要的一个环节。研究表明梭状回在物体识别等认知行为中都有正激活<sup>[13]</sup>。研究表明,人脑解剖结构具有可塑性<sup>[14]</sup>,神经元的可塑性是导致人类发展过程中大脑灰质随着环境发生灰质结构变化的重要原因<sup>[15]</sup>。大脑灰质在各种疾患如帕金森病<sup>[16]</sup>、轻度认知障碍<sup>[17]</sup>、吸烟者<sup>[18]</sup>、慢性阻塞性肺疾病<sup>[19]</sup>等中有体积变化情况。本研究结果表明 OSAHS 组与正常对照组比较左侧距状裂皮质中的舌回的脑灰质体积以及位于颞叶底部梭状回的脑灰质体积增加,可能是在间歇性低氧情况下视觉认知功能障碍的代偿性作用。与杨冀萍等<sup>[19]</sup>发现灰质密度减低(距状裂皮质、枕下回、颞下回、梭状回、顶下回)的结果不是很相符。

小脑是运动的重要调节中枢,主要参与对运动的控制。近年来神经解剖学、神经生理学以及行为学的研究正逐步揭示小脑这一传统意义上的皮层下运动调节中枢在非躯体性活动,主要是胃肠活动、心血管活动和呼吸活动等内脏活动的调节中也发挥重要的作用。电刺激小脑顶核可有效地升高动脉血压,这一现象被称为顶核升压反应。朱景宁等<sup>[20]</sup>研究指出小脑(特别是小脑顶核)在呼吸的定时调节中也发挥重要作用。随着刺激位点和刺激频率的变化,电刺激顶核可对呼吸产生兴奋或抑制效应,主要表现为呼吸暂停或吸气/呼气的提前终止。有研究表明<sup>[21]</sup>,小脑在二氧化碳的调节中也起着一定的作用。本研究结果表明 OSAHS 组右侧小脑脚 2 区、左侧小脑脚 2 区、右侧小脑脚 8 区脑灰质体积较对照组增加,长期间歇性低氧血症可能与双侧小脑脑灰质体积增加有关。如前所述,小脑是运动的重要调节中枢,通常不被认为与呼吸和血压调节有关,但是它在呼吸暂停后呼吸触发<sup>[21]</sup>,从而导致在间歇性低氧情况下小脑脑灰质代偿性增加。Macey PM 等<sup>[22]</sup>研究发现,在间歇性低氧情况下小脑脑灰质代偿性增加也可能与 OSAHS 的发生或维持有关。《阻塞性睡眠呼吸暂停相关性高血诊断和治疗专家共识》<sup>[23]</sup>指出,50%~92%的 OSAHS 患者合并有高血压,OSAHS 发生高血压主要病理生理基础,间歇性低氧血症和高碳酸血症引起交感神经兴奋性增强是 OSAHS 患者发生高血压的主要病理生理基础。电刺激小脑顶核可有效地升高动脉血压,而 OSAHS 患者小脑脑灰质体积的增加是否也参与了高血压的发生和维持有待于进一步的深入研究,下一步本研究将继续扩大样本量,研

究脑结构改变与临床表现的分析 and 比较。

综上所述,OSAHS 患者间歇缺氧下导致脑灰质有不同程度的变化,对自身脑结构有着一定程度的影响。另外局部脑区的损害可能参与了 OSAHS 患者病理性心肺功能的调节,并可能与其认知和情绪改变有关。

#### 参考文献:

- [1]中华医学会.成人阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2018 年)[J].中华全科医师杂志,2019,19(7):21-29.
- [2]Lévy Patrick.Sleep-related breathing disorders in adults:Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research[J].Sleep,1999,22(5):667.
- [3]Archbold KH,Borghesani PR,Mahurin RK,et al.Neural Activation Patterns During Working Memory Tasks and OSA Disease Severity:Preliminary Findings [J].Journal of Clinical Sleep Medicine,2009,5(1):21-27.
- [4]中华医学会呼吸病学睡眠呼吸障碍学组.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者持续气道正压通气临床应用专家共识(草案)[J].中华结核和呼吸杂志,2015(35):13-18.
- [5]Tiberge M.Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death[J].Médecine du Sommeil,2005,2(6):45.
- [6]张敬,张成周,张云亭.基于体素的形态学测量技术临床应用进展[J].国际医学放射学杂志,2016(33):314-316.
- [7]Décary Anne,Isabelle R,Jacques M.Cognitive Deficits Associated with Sleep Apnea Syndrome:A Proposed Neuropsychological Test Battery[J].Sleep,2000,23(3):369-381.
- [8]曹岂泰,牛彩虹,齐进冲,等.磁共振扩散张量成像对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者脑白质损害的评价[J].脑与神经疾病杂志,2015(23):246-250.
- [9]吴士文,王贺波,刘若卓,等.腔隙性脑梗死病灶数量和部位与皮下血管性认知功能损害的相关性研究[J].中国全科医学,2010(11):1188-1191.
- [10]冯春英,刘明,李莹,等.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的 MRI 研究[J].中国临床解剖学杂志,2016,24(4):465-467.
- [11]Gale SD,Hopkins RO.Effects of hypoxia on the brain:Neuroimaging and neuropsychological findings following carbon monoxide poisoning and obstructive sleep apnea[J].Journal of the International Neuropsychological Society,2004,10(1):60-71.
- [12]王小川,张海燕,张家兴.慢性阻塞性肺疾病患者脑灰质密度变化的初步研究[J].中华危重医学杂志(电子版),2015,4(4):222-227.
- [13]Weiner KS,Grill-Spector K.Neural representation of faces and limbs neighbor in human high-level visual cortex:evidence for a new organization principle[J].Psychol Res,2015,77(1):74-97.
- [14]Jurriaan W,Chen Y,Pablos-Robles L,et al.Editorial: (Pushing)the Limits of Neuroplasticity Induced by Adult Language Acquisition[J].Frontiers in Psychology,2018(9):1806.
- [15]Zou L,Ding G,Abutalebi J,et al.Structural plasticity of the left caudate in bimodal bilinguals [J].Cortex,2012,48 (9):1197-

1206.

[16]夏建国,田为中,陈锦华,等.帕金森病认知障碍患者脑结构的体素形态学研究[J].实用放射学杂志,2017,33(2):173-177.

[17]刘浩,赵小虎,王湘彬,等.基于 VBM 的轻度认知障碍患者脑灰质体积改变的纵向研究 [J]. 同济大学学报 (医学版), 2015,36(4):53-56.

[18]廖艳辉,唐劲松,刘铁桥,等.吸烟者与不吸烟者灰质体积的差异-基于体素的形态学研究 (VBM)[J]. 中华药物依赖性杂志,2016,20(2):101-104.

[19]杨冀萍,齐进冲,毛映楠,等.应用 VBM 评价阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患脑灰质改变的研究[J].脑与神经疾病杂志,2017,25(9):537-542.

[20]朱景宁,张月萍,王建军,等.小脑参与内脏活动调节的研究

进展[J].中国神经科学杂志,2016,9(4):268-272.

[21]Xu F,Frazier DT.Respiratory-related neurons of the fastigial in response to chemical and mechanical challenges[J].Appl Physiol,1997,82(4):1177-1184.

[22]Macey PM,Henderson LA,Macey KE,et al.Brain morphology associated with obstructive sleep apnea [J].Am J Respir Crit CareMed,2002,166(10):1382-1387.

[23]中国医师协会高血压专业委员会,华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 塞性睡眠呼吸暂停相关性高血压临床诊断和治疗专家共识 [J]. 国呼吸与危重监护杂志,2015,5(2): 1119-1156.

收稿日期:2020-04-13;修回日期:2020-04-23

编辑/成森